UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 27

LEUCÉMIE AIGUË ET TUMEUR DU MÉDIASTIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 15 janvier 1947

PAR

Thérèse-Rose-Jeanne VERGER, née CORPOREAU

Ancienne interne des Hôpitaux

Née à BREST (Finistère) le 14 octobre 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président.*
PIECHAUD, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1946

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 27

LEUCÉMIE AIGUË ET TUMEUR DU MÉDIASTIN

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 15 janvier 1947

PAR

Thérèse-Rose-Jeanne VERGER, née CORPOREAU

Ancienne interne des Hôpitaux

Née à BREST (Finistère) le 14 octobre 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. FONTAN, professeur ..... *Président.*
PIECHAUD, professeur .....
BROUSTET, agrégé ..... *Juges.*
SARIC, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1946

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ.

ASSESSEUR : M. LABAT.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDERODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	DUPÉRIÉ.	Zoologie et parasitologie	R. SIGALAS
id.	CREYX.	Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique chirurg. et gynécol.	CHARRIER.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	LOUBAT.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	DAMADE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Chimie biologique et médicale	MACHEBOEUF.
Anatomie	VILLEMIN.	Physique méd. et pharmaceutique.	N.
Anatomie générale et histologie.	G. DUBREUIL.	Méd. col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Hygiène	PIÉCHAUD.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	RÉCHOU.	Clin. mal. nerveuses et mentales.	DELMAS-MARSALET.
Chimie	CHELLE.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Botanique et matière médicale	GOLSE.	Toxicologie et hygiène appliquée.	LABAT.
Pharmacie	VITTE.	Hydrologie thérap. et climatol.	N...
Physiologie	FABRE.	Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Clin. méd. des mal. des enfants.	FONTAN.		

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Anatomie	DUFOUR.	Chirurgie générale	LAUMONIER.
Physiologie	N.	Obstétrique	N.
Médecine générale	N.	id.	MAHON.
id.	N.	Ophtalmologie	BESSIÈRES.
id.	N.	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
id.	BROUSTET.	Dermatologie et syphiligraphie	LECOULANT.
id.	SARIC.	Physique médicale	REBOUL.
id.	DUBARRY.	Chimie gén. pharm. et toxicol.	CASTAGNOU.
id.	TRAISSAC.	Histoire natur. pharmaceutique	GIRARD.
Chirurgie générale	N.	Pharmacie	MESNARD.
id.	MASSÉ.	id.	N.
id.	N.	Histoire natur. méd. et parasitol.	N.
id.	MAGENDIE.	Histologie	BROUSSY.
id.	POUYANNE.	Chimie médicale	TAYEAU.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	MASSÉ.	Cryptogamie	GIRARD.
Accouchements	FAUGÈRE.	Pharmacie galénique	MESNARD.
Puériculture	PERY.	Bactériologie	MOUREAU.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI.	Physiologie	Mlle ROUGIER.
Ophtalmologie	BESSIERES.	Chimie biologique	TAYEAU
Anatomie	RIGAUD.	Parasitologie et biologie appliqu.	PAUTRIZEL.
Chimie minérale	CASTAGNOU.	Pathologie chirurgicale	N...
Botanique	GIRARD.	Electroradiologie	CAILLON.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

Le Professeur Henri VERGER

A MON PERE — A MA MERE

A MON MARI

A MON FILS JACQUES

A MA BELLE-FAMILLE

A MA SŒUR

A MES AMIS ET CAMARADES DE L'INTERNAT

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Monsieur le Docteur Jacques BENTÉGEAT

Ancien Chef de clinique à la Faculté de médecine,
Croix de guerre 1939-1940.

En témoignage de sincère amitié.

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FONTAN

Professeur de Clinique médicale infantile,
Médecin des Hôpitaux,
Officier d'Académie.

LEUCÉMIE AIGUË
ET TUMEUR DU MÉDIASTIN

INTRODUCTION

On peut observer, dans quelques cas de leucémie aiguë, l'existence d'une masse plus ou moins volumineuse dans le médiastin supérieur, qui doit être logiquement considérée comme une hypertrophie thymique; exceptionnellement découverte par un examen radiologique systématique du thorax, elle est d'ordinaire une trouvaille d'autopsie. Sa structure est toujours celle d'une infiltration leucémique typique.

Plus rarement, on assiste au développement rapide d'un syndrome médiastinal, qui sera l'expression clinique principale d'une leucémie aiguë dont la symptomatologie sera par ailleurs caractéristique, ou fruste, ou même absente. Anatomiquement, les organes du médastin supérieur sont comprimés par une masse tumorale, toujours très volumineuse, et dont l'origine semble variable, tantôt thymique, tantôt ganglionnaire. Sa structure histologique peut garder les caractères d'hyperplasie simple de l'infiltration leucémique typique que l'on retrouve par ailleurs au niveau des divers organes hématopoïétiques; mais elle peut aussi différer totalement de cette dernière et se présenter avec les caractères d'un lympho-sarcome atypique. Cette dernière constatation vient évidemment apporter à la théorie tumorale des leucémies un argument de poids, qui vient s'inscrire aux côtés

des arguments expérimentaux concordants que les travaux les plus récents sur les leucémies animales ont permis d'édifier; sous l influence d'un même facteur, peuvent évoluer simultanément l'hyperplasie lymphoïde simple de la leucose et la métaplasie atypique du lympho-sarcome. Ce dernier groupe de faits rentre dans le cadre plus vaste des « leucémies à tumeurs », dont elles constituent une des variétés les plus remarquables; c'est vraiment d'une forme médiastinale de la leucose aiguë que l'on est en droit de parler.

Dans quelques cas, plus exceptionnels encore que les précédents, la leucose aiguë, qui accompagne le développement de la tumeur lymphosarcomateuse du médiastin, est remarquable par la présence, dans le sang et les organes hématopoïétiques, aux côté des « cellules-souches » leucémiques caractéristiques, de grandes cellules atypiques dont la morphologie se rapproche de celle des cellules lymphosarcomateuses observées au niveau de la tumeur médiastinale. C'est à ces cas, peut-être, qu'il serait convenable de réserver la dénomination déjà ancienne de leuco-sarcomatose (Sternberg), ou plus précisément de leuco-sarcomatose médiastinale, la localisation du sarcome lymphatique fondamental de cette affection pouvant être extrathoracique, cervicale ou abdominale en particulier. A vrai dire, le terme de leuco-sarcomatose a été utilisé jusqu'à ces dernières années pour désigner des observations assez disparates, dont la plupart ne possèdent pas les caractéristiques hématologiques énoncées plus haut; un travail de discrimination s'imposerait à leur égard, que nous ne pourrons qu'ébaucher ici.

Notre travail se divisera donc en trois parties fondamentales.

A. — Une première partie sera consacrée à l'étude des leucémies aiguës avec hypertrophie simple du thymus.

B. — Une seconde partie, la plus importante, groupera un certain nombre d'observations de leucémie ou mieux de leucose aiguë avec tumeur du médiastin dominant le tableau

clinique; parmi ces observations, recueillies dans la littérature, figurera une observation inédite qu'il nous a été possible de suivre dans le service de Clinique médicale infantile du Professeur A. Fontan. A leur suite sera esquissée une description clinique et hématologique de cette « forme médiastinale » de la leucémie aiguë, qui nous paraît, chez l'enfant en particulier, mériter vraiment d'être individualisée. Une rapide étude anatomique nous permettra ensuite d'envisager la diversité des structures histologiques réalisées par la tumeur médiastinale.

C. — La troisième et dernière partie de notre travail sera consacrée à une brève étude de la leuco-sarcomatose de Sternberg; cette dénomination, primitivement très extensive, est plutôt réservée par les auteurs récents à un petit groupe d'observations aux limites plus étroites, dont l'identité de nature est d'ailleurs certaine avec celles que nous avons individualisées plus haut et qui leur sont sans doute reliées par une série continue de faits intermédiaires.

CHAPITRE PREMIER

LES LEUCEMIES AIGUES AVEC HYPERTROPHIE DU THYMUS

C'est peut-être l'Anglais Taylor qui fut le premier, en 1873, à signaler l'existence d'une hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë, en découvrant un thymus très volumineux à l'autopsie d'un enfant de 12 ans, mort deux mois et demi après le début d'une leucémie aiguë typique, sans signes cliniques médiastinaux.

En 1899, le premier en Allemagne, Reimann fait une découverte nécropsique identique chez une fille de 9 ans, morte en six semaines d'une leucémie aiguë.

C'est en tout cas Rocaz qui attira le premier en France l'attention sur une telle association; il découvre, en 1902, à l'autopsie d'un enfant de 4 ans, mort de leucémie aiguë, un gros thymus de 200 grammes.

En 1912, Loederich, Debré et Gastinel observent un sujet de 19 ans qui succombe, après douze jours seulement de maladie, à l'évolution suraiguë d'une leucémie; l'autopsie révèle l'existence d'une énorme tumeur médiastinale, de volume supérieur à celui du cœur, manifestement développée aux dépens du thymus, englobant la trachée et les gros vaisseaux; sa structure histologique est celle d'une infiltration leucémique typique. Les auteurs s'étonnent qu'une masse d'un pareil volume ait pu se développer sans provoquer aucun trouble fonctionnel attirant l'attention sur le médiastin; ils soupçonnent son développement anatomique d'avoir précédé de quelque temps celui de l'étape terminale leucémique.

En 1918, Major découvre, dans le médiastin supérieur d'un

sujet mort en un mois de leucémie aiguë lymphatique, une masse volumineuse; la présence de corpuscules de Hassal sur les coupes histologiques démontre sa nature thymique.

Les premiers, en 1920, Harrison et Mac Kelsey découvrent par l'examen radiologique chez un leucémique une masse thoracique, volumineuse, cliniquement latente, gros thymus vraisemblable.

Durant quelques années, l'attention semble se détourner de tels faits dont l'intérêt clinique paraît réduit, lorsque, en 1931, Debré, Lamy et Busson rapportent l'observation d'un enfant de 15 ans, mort en quatre mois de leucémie subaiguë lymphoïde avec forte splénomégalie, et dont l'autopsie découvrit une masse blanchâtre, lardacée, dure, englobant la base du cœur et d'origine thymique très probable. Deux ans plus tard, Huber, Cayla et Angelesco pressentent précocement, chez un enfant de 8 ans, atteint de leucémie aiguë, l'existence d'un gros thymus par l'examen radiologique du thorax; quelques semaines plus tard, l'autopsie vient confirmer cette suspicion; l'hypertrophie du thymus radiologiquement découverte constitua un temps avec la fièvre tout le tableau clinique qui ne se compléta de façon caractéristique que plus tard. L'année suivante, en 1934, Marchal, Brun et Grupper publient un cas de leucémie monocytaire aiguë, observée chez un homme de 24 ans; l'autopsie révéla encore un gros thymus de 95 grammes, dont la latence clinique était complète, suivant la règle.

Récemment enfin, en 1939, Pierret, Christiaens et Popoff, après une revue très complète de la littérature, rapportent quatre cas personnels de leucémie aiguë avec hypertrophie thymique, observés exclusivement chez des enfants de 4 à 10 ans. Chez les trois premiers, l'hypertrophie thymique, qui était d'ailleurs considérable et ne provoquait pourtant aucun symptôme de compression médiastinale, fut identifiée par l'examen radiologique sous forme d'une large opacité à contours rectilignes coiffant l'ombre cardiaque; chez un d'entre eux, on pouvait en soupçonner cliniquement l'existence.

car il existait une voussure légère de la région sternale supérieure, et une matité franche de part et d'autre du manubrium; la palpation du creux sus-sternal était, au contraire, négative. Chez le quatrième enfant, dont l'observation fut d'ailleurs très courte, le gros thymus ne constitua là encore qu'une trouvaille d'autopsie. Il est à noter que la radiothérapie, entreprise chez un des trois premiers malades, fit fondre complètement l'opacité radiologique après une seule application, provoquant d'autre part une leucopénie extrême qui obligea à l'interrompre aussitôt.

Dans le cours de ces trente dernières années, la littérature de langue anglaise, explorée soigneusement par Pierret dans le travail analysé plus haut, se montre assez riche d'observations comparables à celles que nous venons de réunir. On pourrait citer ainsi les observations de Milne (1913), Haenish et Querner (1916), Lloyd Craver et William Max Comb (1932); chez le malade de ces deux derniers auteurs, un enfant de 6 ans, l'hypertrophie thymique se révélait ici encore par une matité parasternale étendue et une opacité radiologique caractéristique, qui disparut totalement, comme chez le malade de Pierret, après une seule séance de radiothérapie, entraînant d'autre part une impressionnante leucopénie. Une statistique de Margolis (1930), établie à la Clinique Mayo sur 32 cas de leucémie lymphatique à évolution aiguë pour la plupart, retrouve 4 fois (soit dans 12 % des cas) une hypertrophie du thymus; il s'agissait d'enfants dans 3 de ces cas.

De l'ensemble des observations précédentes, nous pouvons ainsi conclure qu'au cours de la leucémie aiguë peut se développer, à la partie supérieure du médiastin, à bas bruit et sans aucun signe médiastinal, une tumeur volumineuse à point de départ très vraisemblablement thymique; ce gros thymus ne sera reconnu bien souvent qu'à l'examen nécropsique; il peut pourtant être identifié avant la mort par l'examen radiologique du thorax, exceptionnellement par une percussion méthodique de la région thoracique antérieure. Il

s'agit d'enfants, dans la grosse majorité des cas. La radiothérapie pénétrante fait fondre cette hypertrophie thymique avec une remarquable rapidité.

Il faut signaler, d'autre part, que l'examen histologique de ces gros thymus, lorsqu'il a été pratiqué, n'a jamais révélé qu'une infiltration leucémique typique, identique à celle qui est observée par ailleurs au niveau des différents organes hématopoïétiques, sans aucun caractère métaplasique. Macroscopiquement, la forme générale et parfois l'aspect bilobé du thymus étaient conservés.

Il est sans doute difficile d'apprécier avec quelle fréquence l'hypertrophie du thymus s'associe ainsi à la leucémie aiguë; cliniquement latente, on conçoit que son existence puisse être facilement méconnue, en l'absence d'un examen radiologique systématique ou d'une nécropsie. Pierret, Christiaens et Popoff, chez l'enfant du moins, considèrent cette association comme relativement fréquente; seule jusqu'ici la statistique de Margolis établit un pourcentage précis.

Il est plus difficile encore de préciser la cause qui, chez un petit nombre de sujets, provoque dans la leucose l'hypertrophie du thymus; peut-être faut-il invoquer un défaut antérieur d'involution ou même chez l'enfant une hyperthymie préalable ? peut-être aussi une pénétration lymphoïde particulièrement développée de cet organe à structure mixte lympho-épithéliale ? Autant de questions qui restent encore sans réponse. Il ne semble pas, en tout cas, comme d'aucuns l'ont soutenu, que l'hypertrophie du thymus prédispose à la leucémie aiguë, ou que les leucémies aiguës avec hypertrophie thymique évoluent avec une rapidité particulière.

CHAPITRE II

LEUCEMIE AIGUE ET TUMEUR DU MEDIASTIN

D'un intérêt pratique bien supérieur en tout cas aux faits précédents, sont les cas de leucémie aiguë qui s'accompagnent du développement d'une volumineuse tumeur médiastinale, que son point de départ soit thymique ou ganglionnaire, dont les manifestations cliniques propres, plus ou moins bruyantes, accaparent toute l'attention du médecin et peuvent lui faire un temps méconnaître le processus leucémique associé.

Ces cas sont certainement rares; dans un récent mémoire sur la leucémie aiguë de l'enfance, basé sur l'étude de quarante observations personnelles, Debré, Lamy et Thieffry n'en rapportent pas un seul cas. On ne peut pourtant pas les considérer comme exceptionnels; c'est, comme la nôtre, l'opinion de Grenet, qui insiste sur l'utilité d'un examen hématologique complet chez tout enfant porteur d'une tumeur du médiastin rapidement extensive; la leucose aiguë, surtout dans les premières années de la vie, est un facteur du syndrome médiastinal dont l'importance ne doit pas être négligée. Il est même très vraisemblable que bon nombre d'observations déjà anciennes de « lymphosarcome » médiastinal chez l'enfant, sans examen hématologique approfondi et surtout sans myélogramme, concernaient en fait des leucoses méconnues avec tumeur du médiastin.

Une rapide revue de la seule littérature de langue française au cours de ces trente dernières années va tout d'abord

nous permettre de relever, sous une forme nécessairement très résumée, une dizaine d'observations très caractéristiques de leucémie aiguë (ou subaiguë) avec tumeur du médiastin. Nous rapporterons à leur suite, sous une forme plus détaillée, une observation encore inédite, recueillie dans le service de Clinique médicale infantile (Prof. A. Fontan).

Observation I.

(Nobécourt, Sevestre et Duhem, 1919.)

Garçon de 13 ans. Développement rapide d'une tuméfaction de la région cervicale antérieure, dont la forme générale est celle d'un corps thyroïde, et simultanément apparition d'une dyspnée pénible, bruyante, avec accès paroxystiques et tirage. Volumineux œdème du cou, de la face et de la partie supérieure du thorax, en pèlerine; lèvres cyanosées; dilatation des veines superficielles. La percussion thoracique révèle une matité parasternale évidente, des deux côtés, et l'examen radioscopique décèle une volumineuse opacité du médiastin supérieur, à contours nets, coiffant l'ombre cardiaque. A ce premier stade de la maladie, pas d'hépato-splénomégalie, examen hématologique normal; on note seulement quelques ganglions cervicaux.

Une seule séance de radiothérapie thoracique provoque très rapidement la disparition des signes fonctionnels alarmants de compression médiastinale et de l'œdème thoraco-céphalique; l'infiltration du corps thyroïde a disparu également et l'examen radioscopique montre un nettoyage presque total de l'opacité du médiastin supérieur.

Mais, peu après, soit un mois après le début apparent de la maladie, développement d'un purpura étendu; gros foie; grosse rate aisément palpable; polyadénopathies; infiltration des parotides. L'examen hématologique révèle maintenant 196.000 leucocytes, avec 90 % de petits lymphocytes (leucémie lymphoïde à évolution aiguë). L'issue fatale semble prochaine.

Observation II.

(Lavergne, Abel et Debenedetti, 1930.)

Homme de 20 ans. Tableau clinique et hématologique très caractéristique de leucémie aiguë : adénopathies multiples, forte splénomégalie, subfébricité, syndrome hémorragique, leucocytose à 41.000 globules blancs, avec 88 % de lymphoblastes; ulcération amygdalienne. L'attention est discrètement attirée vers le médiastin par un épanchement pleural gauche, hémorragique, une légère dyspnée, un visage un peu bouffi et pâle, à tendance cyanotique. L'examen radiologique révèle alors l'existence d'une volumineuse opacité médiastinale. Dans les jours qui suivent, les signes médiastinaux s'affirment : dyspnée vive avec cyanose, franche bouffissure du visage avec ébauche d'œdème en pèlerine. Mort, après deux mois d'évolution, dans un tableau d'asphyxie progressive.

Observation III.

(Emile-Weil, Isch-Wall et Bertrand, 1930.)

Homme de 19 ans. Gêne respiratoire progressive et crises douloureuses précordiales. Enorme matité thoracique antérieure, faisant porter le diagnostic de péricardite tuberculeuse avec épanchement, diagnostic maintenu après examen radiologique, et seulement infirmé par la ponction. Pas d'autres signes médiastinaux (ni œdème, ni circulation collatérale, etc.). Le syndrome leucémique se limite, d'autre part, à une forte hépatomégalie avec splénomégalie modérée et anémie moyenne (2.160.000); ni fièvre ni hémorragies. Le syndrome hématologique est, au contraire, très complet avec 400.000 globules blancs et une proportion considérable de cellules-souches indifférenciées. La mort survient par suffocation en moins d'un mois.

Observation IV.

(Laubry, Marchal et Mallet, 1932.)

Homme de 32 ans. En quelques semaines, se constitue un syndrome très complet de compression médiastinale : dyspnée, cyanose intermittente, turgescence des jugulaires, œdème en pèlerine, circulation collatérale thoracique, raucité de la voix. L'état général est atteint, mais il n'y a à cette période aucun signe clinique de leucémie, pas de splénomégalie en particulier, ni aucun signe hématologique : 7.000 leucocytes, sans aucune forme jeune.

L'examen radiologique du thorax révèle une volumineuse ombre arrondie, pseudo-kystique, de la partie supérieure du médiastin, débordant largement à droite. Le premier diagnostic envisagé fut celui de kyste hydatique.

Devant la possibilité d'un lymphosarcome, on institue un traitement radiothérapique qui provoque la fonte de la tumeur et la disparition des signes de compression en quelques semaines.

Après deux mois environ, la dyspnée réapparaît, isolée, sans aucune ombre thoracique anormale, puis un syndrome leucémique aigu caractéristique s'installe progressivement (fièvre, hémorragies diverses, hépato-splénomégalie; 100.000 leucocytes, avec 95 % de cellules-souches). La mort ne tarde pas à survenir. La durée totale de l'évolution a été de six mois.

Observation V.

(Poinso et Carcassone, 1937.)

Homme de 22 ans. Constitution rapide d'un syndrome médiastinal : dyspnée surtout inspiratoire, aggravée par le décubitus, dysphagie, bouffissure et cyanose légère du visage, céphalée, étourdissements. En dehors d'une tuméfaction du corps thyroïde et d'une hypertrophie parotidienne, l'examen clinique révèle dans la région sus-sternale le pôle supérieur d'une masse indurée qui

plonge dans le thorax. Il n'y a pas d'hépato-splénomégalie, ni d'adénopathies notables; mais l'hémogramme est d'emblée caractéristique : 65.000 à 350.000 leucocytes, avec 20 à 35 % de lymphoblastes. L'examen radiologique montre une volumineuse opacité du médiastin supérieur.

Sous l'influence de la radiothérapie, les signes de compression médiastinale disparaissent, et la leucocytose s'abaisse à 12.000 avec 3 % de lymphoblastes. Mais, peu après, apparaissent de la fièvre, une volumineuse hépato-splénomégalie, des hémorragies multiples, et la mort survient après quatre mois d'évolution.

Observation VI.

(P. Chevallier, Blechmann, Lévy et Montlaur, 1937.)

Garçon de 7 ans. Deux semaines après un petit mouvement fébrile d'apparence banale, constitution brutale d'un syndrome de compression médiastinale apyrétique (dyspnée, bouffissure de la face, circulation collatérale thoracique); on perçoit, d'autre part, à la palpation, le pôle supérieur d'une masse rétrosternale. La radiographie du thorax révèle une énorme opacité médiane, étendue symétriquement des clavicules au diaphragme sur une largeur de 10 à 12 centimètres. Le sujet est pâle avec de multiples adénopathies, mais il n'y a aucun signe clinique caractéristique de leucémie aiguë. Le sang, d'ailleurs, est normal : 9.000 leucocytes, sans formes immatures.

On porte le diagnostic de lymphosarcome du médiastin, d'origine thymique probable, et on institue la radiothérapie qui provoque la fonte rapide de la tumeur thoracique et calme aussitôt la dyspnée. Mais après une dizaine de jours, celle-ci reparaît; l'œdème de la face devient énorme avec un certain degré d'exophtalmie; simultanément, les signes de la série leucémique apparaissent : pâleur intense, volumineuse hépato-splénomégalie à croissance rapide. La leucocytose reste modérée (jusqu'à 15.000 globules blancs), mais des cellules-souches lymphoblastiques apparaissent en proportion croissante dans la formule. La mort survient après un mois de maladie.

Observation VII.

(R. Picard, Perrin et Horveno, 1939.)

Homme de 31 ans. Asthénie, fièvre et pâleur. Apparition dans la région sus-claviculaire gauche de volumineux ganglions, bien isolés; pas d'autres adénopathies notables, ni d'hépato-splénomégalie; signes très discrets de compression médiastinale (légère circulation collatérale thoracique, dyspnée d'effort), mais l'examen systématique révèle une matité étendue débordant de part et d'autre le manubrium sternal et la radiographie confirme l'existence d'une volumineuse tumeur du médiastin supérieur. L'examen hématologique permet d'affirmer le processus leucémique : 40.000 leucocytes, avec 89 % de cellules-souches. Le myélogramme est également typique : 92 % de cellules-souches. D'autre part, la biopsie d'un ganglion cervical montre un aspect de sarcome lymphoblastique avec nombreuses figures de mitose.

Bientôt, cependant que les ganglions cervicaux se fusionnent en une masse adhérente et volumineuse, apparaît un œdème du bras gauche et de la face, un double épanchement pleural, un syndrome de Claude Bernard-Horner droit et la voix devient bitonale. Mort après deux mois de maladie.

Observation VIII.

(Huguenin, J. Delarue et Saracino, 1941.)

Homme de 56 ans. Développement progresseif d'une volumineuse tumeur ganglionnaire cervicale et sus-claviculaire gauche, fixée, adhérente, très dure. Œdème du bras gauche, circulation veineuse collatérale hémithoracique gauche, douleurs dans le bras gauche, dyspnée. La radiographie met en évidence une large opacité de la partie supérieure du médiastin développée surtout vers la gauche. Il n'y a aucun signe clinique ni hématologique de la série leucémique. Le diagnostic paraît pouvoir être porté de lymphosarcome médiastino-cervical.

Mais le myélogramme est typiquement celui d'une leucémie aiguë : 93 % d'éléments lymphoïdes, lymphocytes et lymphoblastes. Sous l'influence de la radiothérapie locale, diminution rapide de la masse cervico-médiastinale, et amélioration des accidents provoqués par son développement, mais aggravation de l'état général, hémorragies diverses et mort. L'évolution totale de la maladie s'est prolongée sept mois. L'hémogramme est resté jusqu'à la fin sensiblement normal.

Observation IX.

(Verger et Mouliès, 1943.)

Garçon de 13 ans. Développement rapide d'un volumineux épanchement pleural gauche, hémorragique. Les jours suivants, apparaissent des signes manifestes de compression médiastinale : œdème légèrement cyanotique de la face et des mains, turgescence des veines du cou, dyspnée pénible. L'examen clinique révèle, d'autre part, une volumineuse hépato-splénomégalie, des intumescences ganglionnaires multiples, du purpura; l'anémie est peu marquée, il n'y a pas de fièvre. L'examen du sang est caractéristique : 21.000 leucocytes avec 80 % de cellules lymphoïdes, dont un grand nombre sont des lymphoblastes. Le médullogramme est constitué uniformément de cellules-souches, orientées pour la plupart dans le sens lymphoblastique. Le liquide pleural contient, pour 100 éléments, 97 cellules lymphoïdes de maturité diverse.

L'état général s'altère rapidement, la dyspnée est de plus en plus pénible et les ponctions répétées de l'épanchement ne la soulagent guère; celui-ci se reforme d'ailleurs avec la plus grande rapidité. L'enfant succombe après trois mois environ de maladie.

Observation X.

(Fontan, Verger et Mlle Jourdain, 1945.)

Fille de 2 ans. A la suite d'un état infectieux mal déterminé, d'une durée de quelques jours, apparition d'une dyspnée perma-

nente qui s'aggrave progressivement, avec des accès de suffocation paroxystique. Cette dyspnée s'accompagne de tirage et de cornage surtout inspiratoires; au cours des paroxysmes, l'enfant se cyanose fortement. L'extrémité céphalique est œdématiée, et l'œdème s'étend en pèlerine sur le cou, la partie supérieure du thorax et les membres supérieurs; une circulation veineuse très développée s'observe dans la région thoracique antérieure. La voix est rauque, et, en dernier lieu, une dysphagie très nette se manifeste, surtout à l'égard des solides. La percussion thoracique révèle une matité antérieure très étendue, débordant largement de part et d'autre du sternum. La radiographie thoracique vient alors confirmer l'existence d'une tumeur médiastinale, de volume considérable, symétriquement développée de chaque côté du médiastin; l'aspect radiologique est celui d'un lymphosarcome médiastinal.

L'examen clinique est, par ailleurs, négatif; il ne révèle en particulier aucun signe de leucémie aiguë : il n'y a pas d'adénopathies externes, ni hépatomégalie, ni splénomégalie, ni fièvre. Mais l'examen hématologique vient démontrer l'existence du processus leucémique; il y a 60.000 leucocytes, avec 50 % de lymphocytes, 26 % de cellules-souches, lymphoblastiques pour la plupart.

L'enfant succombe brusquement, au cours d'un accès de suffocation, moins d'un mois après le début de la maladie.

Observation XI (Inédite).

(Prof. A. Fontan, *Service de Clinique médicale infantile.*)

P... (Manuel), âgé de 12 ans.

L'enfant est pris, en parfaite santé, aux environs du 15 mai 1946, de dyspnée d'effort, d'une toux opiniâtre et quinteuse, en même temps que se développe un volumineux œdème de la face avec turgescence des veines cervicales; la voix se modifie, devient rauque.

L'enfant est hospitalisé le 29 mai. L'examen révèle tout d'abord une bouffissure considérable de la face qui permet à peine l'ou-

verture des paupières, et une turgescence veineuse très marquée au niveau du cou. Il existe une ébauche de circulation collatérale dans la région thoraco-abdominale, mais pas d'œdème en pèlerine.

La palpation du cou révèle, un peu au-dessus de la fourchette sternale, une masse dure qui plonge manifestement dans le médiastin et dont le pôle supérieur seul est ainsi accessible au palper. La percussion met d'ailleurs en évidence une forte matité thoracique antérieure et médiane, débordant le sternum de part et d'autre, qui vient encore confirmer l'existence probable d'une tumeur du médiastin antéro-supérieur.

L'examen du petit malade montre encore de nombreux petits ganglions, cervicaux, sus-claviculaires, axillaires et inguinaux, du volume d'une noisette au plus, un grois foie débordant d'un travers de main le rebord costal, une rate à peine percutable.

La température est à 38°8, mais ne tardera pas à retomber aux environs de la normale pour s'y maintenir ensuite tout le temps de l'évolution. L'auscultation ne révèle que des râles de bronchite dans les deux champs pulmonaires. On remarque, d'autre part, une somnolence accusée chez cet enfant, vraisemblablement en rapport avec la congestion céphalique.

L'enfant présente une pâleur légère; il n'y a chez lui ni tendance hémorragique, ni lésions bucco-pharyngées.

La radiographie thoracique révèle une ombre médiastinale, considérablement élargie en masse, aux contours rectilignes, en rapport tant avec une néoformation de l'étage supérieur du médiastin qu'avec le développement d'un épanchement péricardique réactionnel, séro-fibrineux, sans doute de faible volume, que révélera la ponction (liquide citrin contenant seulement quelques placards endothéliaux).

Un premier examen hématologique pratiqué sitôt l'arrivée du malade à l'hôpital, donne les résultats suivants :

Numération globulaire :

3.640.000 globules rouges;
70 % d'hémoglobine;
12.400 leucocytes.

Formule hémo-leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 20 %;
Lymphocytes, 54 %;
Mononucléaires, 4 %;
Métamyélocytes neutrophiles, 1 %;
Myélocytes neutrophiles, 3 %;
Normoblastes, 17 %;
Cellules de Rieder, 1 %.

Un certain nombre d'érythroblastes sont jeunes, avec un protoplasme polychromatophile et un noyau plus volumineux. Quelques rares éléments lymphocytaires paraissent peu évolués avec des noyaux à 1 ou 2 nucléoles, mais aucun d'eux n'a l'aspect d'une cellule-souche leucémique (prolymphocytes).

On fait alors une ponction sternale. Le médullogramme est presque uniquement constitué de cellules-souches caractéristiques d'un processus de leucose aiguë typique; leur taille est variable depuis celle d'un lymphocyte jusqu'à celle d'un grand mononucléaire; chez presque toutes, le noyau est fortement réticulé, contenant 2 et 3 nucléoles, le protoplasma franchement basophile; on note quelques mitoses; l'aspect est, pour la plupart, celui d'éléments lymphoblastiques. Par ailleurs, la série granulocytique a complètement disparu; on retrouve seulement, épars dans la nappe uniforme des cellules-souches (97 %), quelques rares normoblastes polychromatophiles (3 %).

Divers autres examens de laboratoire n'ont rien montré de notable; on remarque seulement une petite hyperazotémie (0 g. 60).

On pose donc, en définitive, le diagnostic de tumeur médiastinale au cours d'une leucémie aiguë, plus précisément d'une cryptoleucémie, les seuls éléments anormaux de la formule hémoleucocytaire étant représentés par quelques rares myélocytes et prolymphocytes et le diagnostic n'ayant pu être posé qu'après l'étude du médullogramme.

Quelques jours plus tard, d'ailleurs, les lymphoblastes vont

apparaître dans le sang circulant et la formule sanguine deviendra caractéristique à son tour :

Polynucléaires neutrophiles, 20 %;
Lymphocytes, 20 %;
Prolymphocytes, 19 %;
Lymphoblastes, 21 %;
Normoblastes polychromatophiles, 3 %;
Normoblastes orthochromatiques, 17 %.

Il est à noter que quelques lymphoblastes ont un noyau encoché. Le noyau de certains lymphocytes et prolymphocytes offre également quelques irrégularités de contour.

L'origine ganglionnaire ou thymique de la tumeur médiastinale ne pourra être précisée; celle-ci reste la plus probable à nos yeux, étant donné le siège élevé de la tumeur et son accessibilité à la palpation au-dessus du manubrium sternal.

Dans les jours qui suivent, l'état de l'enfant s'aggrave rapidement, les signes de compression médiastinale s'accusent; à la dyspnée, devenue plus vive, s'associe une dysphagie pénible; l'œdème augmente au niveau du cou et de la face, l'enfant pouvant à peine ouvrir les yeux, et s'étend, d'autre part, aux membres supérieurs et à la partie supérieure du thorax. La rate grossit et devient accessible à la palpation.

On décide de tenter un traitement radiothérapique et l'enfant est confié dans ce but à l'Institut Bergonié (Prof. Réchou).

Sous l'influence de la radiothérapie thoracique (tension, 200 kV.; poste G. G. R.; intensité, 8 mmA.; filtration, 1,2 mCu + 1 mAl.; 2 champs thoraciques antérieurs, droit et gauche; 150 r par séance et par champ), la tumeur médiastinale disparaît rapidement, comme en témoignent les radiographies successives et l'amélioration évidente des signes de compression. Dès les premières séances, la dyspnée s'atténue, la dysphagie disparaît, la voix devient plus claire, l'œdème surtout régresse presque totalement, et il ne persiste plus qu'une légère bouffissure faciale. Mais l'état général de l'enfant continue cependant à s'aggraver, la pâleur augmente, l'hépato-splénomégalie devient très volumineuse, les ganglions

périphériques sont maintenant très hypertrophiés, surtout dans la région cervicale, et on observe une infiltration diffuse des glandes parotides et sous-maxillaires, envahies par le processus leucosique et qui se tuméfient.

La radiothérapie est arrêtée, après une vingtaine de séances quotidiennes, devant les progrès de l'anémie.

L'examen hématologique donne alors les résultats suivants :

Globules rouges, 1.720.000;
Globules blancs, 10.000.

Formule hémoleucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles, 30 %;
Polynucléaires éosinophiles, 2 %;
Lymphocytes, 33 %;
Prolymphocytes, 17 %;
Lymphoblastes, 8 %;
Métamyélocytes neutrophiles, 1 %;
Myélocytes neutrophiles, 1 %;
Normoblastes orthochromatiques, 7 %;
Normoblastes polychromatophiles, 1 %.

Les lymphoblastes sont de taille plus grande que sur les frottis recueillis avant la radiothérapie; leur protoplasme est sensiblement moins basophile.

L'enfant succombera peu après, le 10 juillet 1946, moins de deux mois après le début de la maladie; l'autopsie n'a pu être pratiquée.

Ainsi donc, au cours d'une leucémie aiguë, le tableau clinique peut être dominé d'emblée par le développement plus ou moins rapide et bruyant d'une tumeur médiastinale, qui évoque à l'ordinaire le diagnostic de lymphosarcome.

Les signes de compression médiastinale observés sont plus ou moins nombreux suivant les cas; pour être parfois assez pauvre, le tableau clinique n'en est pas moins suffisamment évocateur. La dyspnée est constante, dyspnée pénible, accompagnée parfois de tirage et de cornage, plus ou moins conti-

nue au repos, mais toujours aggravée par l'effort et le décubitus, pouvant s'exagérer en accès paroxystiques impressionnants avec cyanose; à une phase avancée de la maladie, suffocation et cyanose pourront devenir permanentes et la mort survenir par asphyxie, en l'absence de radiothérapie locale. La dysphonie est souvent observée, réalisant une voix rauque et parfois bitonale. La dysphagie est plus rare, toujours tardive. Une toux opiniâtre et quinteuse peut également être notée.

La plupart des malades présentent un œdème de la face et souvent aussi du cou; cet œdème peut être assez considérable pour entraver l'ouverture des paupières; il descend fréquemment en pèlerine sur les membres supérieurs et la partie supérieure du thorax, réalisant un aspect très caractéristique et révélant la compression de la veine cave supérieure; les veines du cou sont turgescentes; une circulation veineuse collatérale se dessine à la face antérieure du thorax.

Plus rarement ont été signalés des étourdissements, des céphalées, de la somnolence, traduisant la congestion veineuse céphalique; quelques malades souffrent d'algies précordiales; dans un cas, il existait un syndrome de Claude-Bernard Horner unilatéral.

Dans quelques observations, le syndrome médiastinal est très discret, au moins dans les premières semaines de la maladie, se bornant à une dyspnée légère, une certaine bouffissure du visage, une ébauche de circulation veineuse collatérale; il pourra, d'ailleurs, se compléter peu à peu au cours des semaines suivantes.

L'examen physique attentif du malade révèle constamment une matité franche de la région sternale supérieure, débordant largement des deux côtés, plus rarement une voussure légère de cette même région. Chez les malades de Poinso et Chevallier, comme chez notre malade (obs. XI), la palpation du creux sus-sternal permettait de reconnaître une masse indurée, pôle supérieur probable d'une tumeur intra-thoracique dont l'origine thymique paraissait ainsi évidente.

L'examen radiologique révèle, dans les cas les plus simples, une volumineuse opacité coiffant l'ombre cardiaque, aux contours tantôt rectilignes, tantôt plus arrondis; parfois, également développée des deux côtés, elle fait parfois, au contraire, fortement saillie dans un des deux hémithorax; dans le cas de Laubry, elle fut considérée un temps comme une image de kyste hydatique.

Dans quelques observations, l'opacité est souvent énorme et le médiastin tout entier paraît globalement augmenté de volume; cette opacité peut être limitée par des contours rectilignes abaissés des clavicules au diaphragme; elle peut aussi par sa forme générale simuler un épanchement péricardique et provoquer une ponction du péricarde qui reste blanche (P. E.-Weil). Celle-ci, pratiquée de façon systématique, pourra d'ailleurs ramener une petite quantité de liquide citrin, comme chez notre malade (obs. XI), révélant l'existence d'un léger épanchement réactionnel de voisinage.

Dans certains cas, on se trouvera en présence non plus d'un syndrome médiastinal pur, mais bien d'un syndrome médiastino-pleural ou cervico-médiastinal. Un épanchement pleural, d'ordinaire gauche et hémorragique, intarissable, et dont l'évacuation n'apporte pas de soulagement appréciable à la suffocation toujours pénible du malade, peut ainsi être observé, comme dans le cas de Verger et Mouliès, où la formule cytologique du liquide était typiquement leucémique. D'autre part, une masse ganglionnaire cervicale dure, adhérente et fixée, peut s'associer à la tumeur médiastinale (obs. de Huguenin, de Picard) et permettre, par la biopsie, une étude histologique précoce de la tumeur associée au processus leucémique.

Parfois, comme chez les malades de de Lavergne, Abel et Debenedetti (obs. II) et de Verger et Mouliès (obs. IX), le diagnostic de leucémie aiguë s'impose rapidement; le syndrome clinique en est assez complet et caractéristique pour faire pratiquer l'examen hématologique immédiat qui confirme l'existence du processus leucémique associé à la tu-

meur médiastinale. Mais plus souvent les signes cliniques habituels de la leucémie aiguë restent frustes (obs. IV, de Laubry) ou font même complètement défaut. Il n'y a alors, comme chez la malade de Fontan, Verger et Mlle Jourdain, ni adénopathies externes, ni hépato-splénomégalie, ni fièvre, ni hémorragies notables; ou bien encore, comme chez le malade de Poinso et Carcassone, l'examen clinique décelant seulement en dehors des signes médiastinaux une tuméfaction du corps thyroïde et une double hypertrophie parotidienne, n'est nullement révélateur. C'est seulement l'examen hématologique qui permet d'affirmer l'existence d'une leucémie aiguë, dont la tumeur du médiastin constitue véritablement la seule expression clinique.

Parfois enfin le syndrome leucémique, tant hématologique que clinique, totalement absent au début, ne se manifeste qu'après plusieurs semaines d'évolution de la tumeur médiastinale, à la faveur, a-t-il semblé, d'une radiothérapie locale intempestive dont l'action sur les divers éléments, clinique et radiologique, du syndrome médiastinal, fut par ailleurs remarquablement favorable; ce fut le cas des trois malades de Nobécourt, de Laubry et de Chevallier. Mais on doit aujourd'hui se demander s'il n'existait pas en fait, dès l'origine, chez ces trois sujets, une leucose caractéristique, encore aleucémique et dont la ponction sternale, qui n'était pas née ou du moins d'une utilisation courante à l'époque de leur observation, eût seule permis de démontrer le réalité ? Il faut envisager sérieusement une telle hypothèse et la considérer comme très vraisemblable, à la lumière de l'observation récente (1941) de Huguenin, Delarue et Saracino, à la lumière aussi de notre observation personnelle, rapportée en détail plus haut. Dans la première, le seul médullogramme permit d'affirmer l'existence, en association avec le syndrome cervico-médiastinal, d'un processus leucémique, ou plutôt d'une leucose aleucémique (cryptoleucémie) demeurée sans expression clinique ni hématologique propre et dont l'hémogramme devait même demeurer

normal jusqu'à la fin. Dans la seconde (obs. XI), l'hémogramme ne contenait au début aucune cellule-souche; il montrait seulement une forte proportion de lymphocytes et prolymphocytes (54 %). Une telle formule hémoleucocytaire, devant l'absence d'hyperleucocytose et la discrétion des constatations cliniques en dehors des signes médiastinaux (quelques petits ganglions, surtout cervicaux; un foie légèrement augmenté de volume, une rate seulement percutable, ni anémie notable, ni fièvre, ni hémorragies), ne permettait nullement le diagnostic de leucémie que vint seulement autoriser la ponction sternale révélant un myélogramme caractéristique; ici encore, c'était une crypto-leucémie qui accompagnait à son début le développement de la tumeur médiastinale; quelques jours plus tard, il est vrai, le syndrome leucémique clinique devait d'ailleurs s'extérioriser de façon évidente et les cellules-souches passaient en proportion élevée dans le sang.

On doit, en définitive, conclure des considérations précédentes que non seulement l'hémogramme, mais le médullogramme, doivent être systématiquement pratiqués en présence d'une tumeur médiastinale à type de lymphosarcome, quelles que soient par ailleurs les données de la clinique.

Les leucémies aiguës, qui s'accompagnent du développement d'une tumeur médiastinale, sont, dans la règle, franchement orientées dans le sens lymphoïde; la plupart des cellules-souches observées dans le sang et la moelle ont les caractères histologiques du lymphoblaste et le contexte hématologique est fait surtout d'éléments lymphoïdes, prolymphocytes et lymphocytes adultes. Cette tendance est expressément notée dans la plupart des observations (de Lavergne, Poinso, Chevallier, Verger et Mouliès, Fontan et Verger, Huguenin et Delarue), et nous l'avons retrouvée dans la nôtre (obs. XI). Peut-être faut-il y trouver l'explication de l'évolution relativement longue, et plus subaiguë qu'aiguë, qu'ont présenté plusieurs des cas publiés (Huguenin et Delarue, 7 mois; Laubry, 6 mois; Poinso, 4 mois;

Verger et Mouliès, 3 mois), après en général que la radiothérapie thoracique eut momentanément écarté le péril imminent que faisaient courir au patient les accidents dramatiques de compression médiastinale.

Au sujet de notre observation personnelle, nous ferons remarquer la forte proportion d'érythroblastes de types divers, orthochromatiques, polychromatophiles et même basophiles, que présentait l'hémogramme (jusqu'à 20 et 25 % du total des éléments nucléés, lors de certains examens), et cela depuis le début de la maladie, alors que l'anémie était encore à peine marquée; les myélocytes étaient nombreux également (leur pourcentage s'éleva jusqu'à 8 %). Une telle réaction, dont l'observation n'est d'ailleurs pas exceptionnelle dans la leucémie aiguë, était d'autant plus à noter qu'érythroblastes et myéloblastes étaient presque totalement absents du myélogramme.

Dans toutes les observations où la radiothérapie pénétrante fut mise en œuvre contre la tumeur du médiastin, son efficacité fut très rapide. Après quelques séances, parfois même après une seule (Nobécourt), les signes cliniques disparaissent et le nettoyage radiologique est à peu près complet. Les progrès rapides de l'anémie ou la chute impressionnante du taux des leucocytes obligent d'ailleurs parfois à interrompre bientôt le traitement, mais d'ordinaire son action sur la masse tumorale est déjà complète, et celle-ci a pratiquement disparu. Le péril immédiat constitué par l'aggravation des signes de compression médiastinale est écarté.

Dans la règle (seule l'observation de Chevallier y fait exception), cette disparition est définitive et les signes de compression médiastinale ne réapparaîtront pas. Mais la leucémie n'en poursuit pas moins sa marche inexorable; les signes cliniques s'en précisent; l'anémie se fait de plus en plus profonde et les hémorragies se répètent; si elles étaient primitivement localisées aux organes hématopoïétiques, les cellules-souches leucémiques envahissent le sang circulant.

sans qu'il soit possible de préciser dans quelle mesure la radiothérapie, comme beaucoup l'en accusent, a réellement favorisé et précipité ce dénouement. Après la plupart des auteurs précédents, Huguenin, Delarue et Saracino n'en considèrent pas moins comme démontrée l'influence fâcheuse de la radiothérapie thoracique pénétrante sur le processus leucémique associé à la tumeur, et pensent que la téléroentgenthérapie prudente et à petites doses est ici plus indiquée.

*
* *

Parmi les observations colligées plus haut, il en est peu, quatre seulement (de Lavergne, Abel et Debenedetti; P. Emile-Weil, Isch-Wall et Bertrand; Picard, Perrin et Horveno; Huguenin, Delarue et Saracino), qui comportent un examen anatomique; la description qui va suivre n'est donc basée que sur un nombre restreint de documents.

La tumeur médiastinale se présente toujours, à la nécropsie, sous forme d'une masse blanchâtre et dure, plus ou moins volumineuse, occupant une grande partie du médiastin antérieur, remontant jusqu'au voisinage de la fourchette sternale, pouvant descendre jusqu'aux abords des insertions diaphragmatiques.

Cette masse adhère au péricarde qu'elle recouvre, aux plèvres médiastines qui la bordent latéralement, moins constamment au plastron sterno-costal qui ne s'en laisse parfois que malaisément séparer. La trachée, les gros troncs veineux, sont refoulés ou englobés par la tumeur qui les comprime et les écrase plus ou moins étroitement. Mais on n'observe nulle part d'infiltration par la tumeur des formations anatomiques qui adhèrent à ses parois ou qu'elle enserre dans sa masse; ce dernier caractère évoque plutôt, au seul examen macroscopique, un processus d'hyperplasie pure qu'un processus histologiquement malin; mais l'examen microscopique démentira parfois, on va le voir, cette impression première.

Un épanchement réactionnel peut être observé dans les séreuses adhérentes à la tumeur; il est d'ordinaire peu abondant et de formule hémorragique; c'est tantôt un épanchement péricardique, tantôt un épanchement pleural gauche qui est noté.

A la coupe, la consistance est dure, l'aspect lardacé, avec des zones ramollies, brunâtres, de nature hémorragique ou nécrotique.

L'origine de cette tumeur médiastinale paraît variable. Le plus souvent, son point de départ doit être thymique; sa forme générale, son siège, son indépendance vis-à-vis des principaux territoires ganglionnaires péritrachéo-bronchiques, semblent le prouver. En fait, l'examen microscopique n'y révélera jamais la présence de corpuscules de Hassal. Dans le cas de P.-Emile Weil pourtant, l'origine ganglionnaire était évidente, et l'on pouvait reconnaître dans la masse tumorale des ganglions inclus, à leur forme caractéristique.

L'autopsie ne révèle le plus souvent, en dehors de la tumeur médiastinale, qu'une augmentation globale et diffuse du volume des ganglions, du foie et surtout de la rate. Dans le cas d'Huguenin et Delarue pourtant, il existait dans le foie de petits nodules blanchâtres dont la nature métastatique et le point de départ médiastinal paraissaient d'emblée très probables et qui laissaient prévoir la structure lymphosarcomateuse de la tumeur du médiastin qui semblait leur avoir donné naissance.

L'étude histologique de la tumeur médiastinale, associée à l'évolution d'une leucémie aiguë, a été réalisée dans les observations citées plus haut; elle se montre riche d'enseignement et permet de classer les faits observés en deux catégories distinctes, mais entre lesquelles l'opposition n'est nullement absolue et l'éventualité de cas intermédiaires est certaine.

Tantôt la tumeur médiastinale est faite exclusivement d'une infiltration de cellules lymphoïdes typiques, lympho-

cytes et lymphoblastes, de maturités diverses, sans atypies cellulaires, ni mitoses, ni monstruosités nucléaires; de Lavergne décrit ainsi une nappe uniforme de cellules lymphoïdes, avec une majorité de lymphocytes normaux et de macrolymphocytes, une minorité de cellules lymphoblastiques; P.-Emile Weil parle de cellules lymphoïdes ayant pour la plupart un aspect de gros lymphocytes à noyau clair et protoplasme très faiblement basophile. Cette infiltration lymphoïde, remarquablement uniforme, ne diffère pas de celle que l'on observe, également diffuse, au niveau des différents organes hématopoïétiques (ganglions, rate, moelle osseuse) et de certains viscères (espaces portes du foie, tissu interstitiel du rein). Cette identité histologique est expressément notée dans les observations de de Lavergne et de P.-Emile Weil; encore que la comparaison précise n'en soit pas faite, de nombreux éléments cellulaires, tant de la tumeur que de l'infiltration des organes hématopoïétiques, sont assimilables aux cellules immatures du sang.

Il s'agit, en somme, de leucémies aïguës, dans lesquelles l'infiltration lymphomateuse prend au niveau des ganglions médiastinaux ou du thymus, et pour des raisons qui réellement nous échappent, un développement anormalement exubérant, faisant preuve d'une surprenante extensivité locale qui contraste avec sa structure histologique typique, restée celle d'une leucémie classique et sans caractères morphologiques de malignité. Dans le cas de P.-Emile Weil, il existait bien quelques mitoses au niveau de la tumeur, mais aucune atypie cellulaire caractérisée ne fut observée.

Tantôt, au contraire, la tumeur médiastinale présente une structure franchement polymorphe et sarcomateuse, très différente de l'infiltration leucémique diffuse qui lui est associée par ailleurs; on y retrouve de nombreuses atypies cellulaires, des mitoses nombreuses et anormales, des monstruosités nucléaires diverses. C'était le cas des malades de Huguenin et Picard, qui signalent dans leur description histologique de la tumeur, mêlées à des éléments lymphoblas-

tiques et prolymphoblastiques, des cellules de plus grande taille, parfois monstrueuses, au noyau irrégulier, boursouflé ou bourgeonnant, fréquemment mitosiques; retrouvées dans la tumeur cervicale associée à la tumeur du médiastin, ces cellules, manifestement sarcomateuses, sont au contraire totalement absentes de l'infiltration diffuse des organes hématopoïétiques qui reste typiquement celle d'une leucémie normale. Mais on les observe aussi, par contre, dans les nodules métastatiques dont la tumeur médiastinale a sans doute été le point de départ et qui doivent être parfaitement séparés de l'infiltration leucémique, nodules hépatiques en particulier dans le cas d'Huguenin.

Il faut bien alors admettre, chez les sujets de ce deuxième groupe, la coexistence de deux processus différents, un processus leucémique aigu ou subaigu d'une part, parfois d'ailleurs crypto-leucémique et seulement révélé en clinique par la ponction sternale, et une tumeur maligne localisée, de siège médiastinal ou cervico-médiastinal, susceptible d'essaimer par métastases, et à structure lymphosarcomateuse d'autre part. Il reste d'ailleurs impossible d'établir entre l'un et l'autre un rapport d'antériorité précis, et tout laisse prévoir que leur développement respectif a pu être simultané. Sans doute ces deux processus sont-ils nés sous l'influence d'un facteur commun et de tels faits apportent-ils un argument capital en faveur de la théorie moderne qui assimile la leucémie aiguë en particulier, à une véritable tumeur. Ils démontrent, en effet, l'étroite parenté avec la prolifération métaplasique, atypique, localisée et métastatique du lymphosarcome, de l'hyperplasie lymphoïde, typique et diffuse de la leucémie aiguë, avec passage rapide ou retardé des éléments jeunes caractéristiques dans la circulation sanguine.

L'étude expérimentale des leucémies est venue elle aussi, au cours de ces dernières années, apporter un faisceau d'arguments décisifs en faveur de cette « théorie tumorale » des leucémies, et a pu permettre de réaliser des faits expérimen-

taux très comparables aux observations cliniques précédentes.

Les travaux de Rothes-Meyer, d'Oberling et Guérin (1934) ont démontré l'étroite parenté biologique du virus leucosique et du virus sarcomateux chez la poule. L'inoculation de sang leucémique filtré peut provoquer, en effet, chez cet animal, avec la leucémie, une sarcomatose tantôt généralisée, tantôt localisée au point d'inoculation; il s'agit, il est vrai, d'une métaplasie du tissu mésenchymateux, frappant les histiocytes, d'une sarcomatose surtout fuso-cellulaire.

Plus récemment (1939), les travaux de Kirshbaum et Strong sur la leucémie transmissible des rongeurs qui nécessite, on le sait, pour sa transmission l'inoculation non plus de sang filtré comme dans la leucémie d'emblée, mais d'éléments cellulaires leucosiques, doivent retenir notre attention. Alors que l'inoculation intraveineuse provoque une leucémie d'emblée par greffe médullaire des cellules leucosiques, l'inoculation sous-cutanée entraîne le développement d'une tumeur locale à structure lymphosarcomateuse, avec apparition secondaire de métastases tumorales à distance d'une part, d'une leucémie typique d'autre part.

Peut-on conclure, des résultats expérimentaux observés ainsi par Kirshbaum et Strong, que dans la leucémie humaine à tumeur médiastinale le développement de cette tumeur constitue le fait primitif d'où dérivent secondairement les autres altérations anatomiques (métastases et processus leucosique), accident en rapport avec la localisation initiale, thymique ou ganglionnaire, d'un virus hypothétique ? Cette conclusion serait peut-être audacieuse et prématurée, encore que les apparences cliniques soient souvent en sa faveur.

*
* *

Les observations de leucémie aiguë, analysées dans ce chapitre, comportent le développement d'une localisation tumorale unique, médiastinale ou cervico-médiastinale. Très

exceptionnellement, des localisations tumorales de siège multiple, cutanées et osseuses en particulier, peuvent s'associer à la tumeur du médiastin. Une observation déjà ancienne de Boidin, Worms et Davoigneau en offre un exemple remarquable. Il s'agissait très vraisemblablement d'une leucémie aiguë à tendance lymphoïde, encore que le myélogramme fasse entièrement défaut et que la moelle osseuse n'ait pas été étudiée *post mortem* de façon systématique. Il faut noter encore dans cette observation le type surtout nodulaire de l'infiltration lymphoïde des viscères, malgré son caractère histologiquement typique d'hyperplasie simple qui se retrouvait d'ailleurs au niveau des formations tumorales, médiastinale, cutanées ou osseuses, et n'avait pas empêché ces dernières d'évoluer localement sur le mode de tumeurs franchement malignes. Les tumeurs osseuses avaient un siège sous-périosté et s'apparentaient sans doute étroitement au chlorome.

Observation.

Homme de 27 ans. Après quelques jours de fièvre et de douleurs rhumatoïdes, survient une dyspnée continue avec paroxysmes nocturnes; la voix prend un timbre bitonal. La radiographie montre une très volumineuse opacité médiastinale supérieure, surtout développée vers la gauche. Simultanément se développent des nodules cutanés multiples, intradermiques, dans la région thoracique. Par ailleurs, adénopathies multiples, légère hépato-splénomégalie. Leucocytose à 17.000, avec 34 % de lymphocytes sans cellules-souches.

La radiothérapie améliore rapidement les signes médiastinaux et fait disparaître l'ombre radiologique; les tumeurs cutanées disparaissent aussi sous son influence.

Les jours suivants, après une détente très passagère, apparaissent de nouveaux nodules cutanés; simultanément, des tumeurs osseuses se développent, d'abord au niveau du maxillaire infé-

rieur, provoquant de vives douleurs, puis dans l'orbite, entraînant une double exophtalmie, enfin au niveau de divers os longs des membres, constituant le long de leurs diaphyses autant de tuméfactions bosselées et irrégulières.

Toutes ces localisations, cutanées et osseuses, cèdent rapidement à la radiothérapie, mais le sujet se cachectise rapidement et succombe après trois mois d'évolution de la maladie.

L'autopsie révélera une infiltration lymphoïde typique, faite d'éléments lymphocytiques morphologiquement normaux, tant au niveau des tumeurs médiastinale, cutanées ou osseuses qu'au niveau des différents organes hématopoïétiques et viscères, où cette infiltration lymphoïde se présente sous des formes diverses, tantôt diffuse (foie), tantôt nodulaire (reins, rate, cœur).

CHAPITRE III

LA LEUCO-SARCOMATOSE MEDIASTINALE

Depuis quelque quarante années, cependant que se multipliaient les observations qui ont constitué le substratum des chapitres précédents, d'autres observations, pour le moins très proches de celles-ci, étaient publiées sous l'appellation de « leuco-sarcomatose », appellation créée par Sternberg; la plupart de ces observations sont étrangères, les unes allemandes (ce sont celles de Fellner, Paltauf, von Jagic, Mager, Scherf, etc.; de Sternberg surtout, qui en réunit cinq à lui seul de 1903 à 1916), les autres anglaises ou nord-américaines (ce sont celles de O'Kelly, Weber, Webster, qui publia en 1921 quatre cas personnels, Friedlander et Foot, etc.). Les observations françaises publiées sous cette appellation sont exceptionnelles; la première semble avoir été celle de de Jong et Louet (1924); il faut citer, depuis lors, celle d'Aubertin et Lereboullet, celle toute récente (1946) de Gérard-Lefebvre, que nous citerons à titre d'exemple sous une forme résumée.

Observation.

Un cas de leuco-sarcomatose avec longue phase tumorale préleucémique chez un garçon de 9 ans issu de parents consanguins.

Un garçon de 9 ans présente dans les suites d'une rougeole simple des douleurs dans les membres supérieurs, une asthénie marquée, avec fièvre irrégulière, et surtout dyspnée accompagnée dans le sommeil de cornage. A l'examen, légère voussure du tho-

rax, œdème en pèlerine, matité franche de l'hémithorax droit en avant; à l'examen radiologique, opacité très dense à contours multilobés qui envahit depuis le médiastin la plus grande partie de la plage pulmonaire droite. Pas d'anémie apparente, pas d'adénopathies périphériques ni de splénomégalie. Le diagnostic clinique de présomption est celui de lymphosarcome médiastinal.

Un hémogramme, pratiqué un mois environ après le début apparent de la maladie, montre la présence de quelques myélocytes et hématies nucléées et surtout, pour 19.400 leucocytes, une forte proportion (72 %) d'éléments mononucléés, ressemblant à des leucoblastes, mais atypiques pour la plupart (noyau échancré, grosses vacuoles protoplasmiques). Les mêmes cellules atypiques sont retrouvées sur le myélogramme.

Une radiothérapie prudente est instituée et amène tout d'abord une amélioration considérable; disparition de la dyspnée, de l'œdème, de la fièvre, régression très importante de l'opacité radiologique, qui disparaît finalement après une dizaine de séances. L'état général paraît alors excellent.

Mais peu après l'arrêt de la radiothérapie apparaissent brutalement des accidents hémorragiques multiples (gingivorragies, purpura, hématurie, épistaxis, hématémèse), qui sont finalement jugulés par des transfusions et médullo-transfusions répétées. L'enfant n'en tombe pas moins dans le subcoma avec agitation et convulsions et succombe huit jours après le début des accidents hémorragiques. La formule sanguine comprenait alors 650.000 leucocytes, avec 99 % de ces mêmes cellules leucoblastiques atypiques décrites plus haut.

L'auteur insiste d'ailleurs sur la consanguinité extrêmement étroite qui existait entre les parents de l'enfant (ils étaient issus de jumeaux), qui peut avoir favorisé le développement de la sarco-leucose, ainsi qu'il ressort de l'expérimentation animale. Celle-ci a pu, en effet, par accouplements consanguins successifs, sélectionner des souris particulièrement réceptives à l'inoculation des cellules leucémiques.

Ces observations de leuco-sarcomatose médiastinale doivent-elles être considérées comme légitimement distinctes des faits que nous avons étudiés précédemment, ou doivent-elles en être étroitement rapprochées ? Telle est la question qui se pose à nous maintenant.

Les hématologistes modernes, Aubertin entre autres, considéraient récemment que l'appellation de leuco-sarcomatose médiastinale devait être réservée à la description suivante. Chez un enfant ou un adulte jeune, dont l'état général s'altère progressivement depuis quelque temps, apparaissent les signes cliniques et radiologiques d'une tumeur médiastinale à développement rapide. L'examen hématologique se montre alors négatif ou du moins un petit nombre d'éléments anormaux dans la formule sanguine n'emporte pas la conviction. En dehors du syndrome médiastinal, l'examen clinique est peu évocateur (fébricule, splénomégalie discrète, quelques ganglions). C'est le stade dit préleucémique. Après quelques semaines, quelques mois au plus, de cet état, parfois à l'occasion de la radiothérapie, semble-t-il, la fièvre s'élève, le sujet devient anémique, présente parfois des hémorragies, son foie et sa rate se tuméfient, et la mort ne tarde pas à survenir plus ou moins rapidement. A cette période, dite stade leucémique, apparaissent dans le sang des éléments blancs anormaux en proportion souvent considérable; les uns ne se distinguent pas des cellules-souches de la leucémie aiguë classique; le plus souvent, ils sont orientés dans le sens lymphoblastique. Les autres s'en distingueraient franchement : plus grande taille, protoplasme plus abondant, plus clair, peu ou pas basophile, parfois vacuolaire; noyau volumineux, souvent ovalaire, tantôt incisuré, encoché et même réniforme ou en besace, tantôt irrégulier sur une grande partie de son contour. A la suite de Sternberg, ces cellules pourraient être désignées sous le nom de cellules leuco-sarcomateuses. Elles évoqueraient morphologiquement, sans être pourtant aussi atypiques, les cellules constitutives de la tumeur médiastinale. On les retrouverait, toujours

mêlées aux cellules-souches, à l'examen histologique des organes hématopoïétiques et de nombreux viscères; ce dernier révélerait par ailleurs le caractère franchement atypique et sarcomateux de la tumeur lymphoïde mère médiastinale, qui donne en outre naissance à des métastases nodulaires authentiques (rénales, ovariennes, etc.). Tout laisse à penser que l'étude précoce du myélogramme permettrait dès le stade préleucémique de l'affection un diagnostic formel, en retrouvant d'emblée dans la moelle osseuse les éléments caractéristiques qui envahiront secondairement le sang.

Une telle conception restrictive de la leuco-sarcomatose n'autorise plus guère à maintenir sans discussion sous son appellation les anciennes observations de langue allemande et anglaise; la plupart de celles-ci ne comportent qu'une description morphologique insuffisante des éléments du sang et ne sont guère utilisables; quelques-unes, mieux étudiées, concernent manifestement des leucémies à cellules-souches typiques dans le sang et les organes hématopoïétiques. Les auteurs parlent de « myéloblastes », « grands lymphocytes », « grands mononucléaires », « lymphoblastes ». Sternberg lui-même reconnaissait, en 1916, que les grandes cellules leuco-sarcomateuses, qu'il avait décrites comme caractéristiques de l'affection qui portait son nom, pouvaient être des leucoblastes ou cellules-souches. En fait, parmi les anciennes observations anglo-allemandes de leuco-sarcomatose, les unes, comme celles de Fellner ou O'Kelly, concernent vraisemblablement des leucémies aiguës avec hypertrophie thymique simple et cliniquement latente, les autres, comme celles de Sternberg, de Weber (1916), de Webster (1921), de Scherf (1923), se rapportent sans doute à des leucémies aiguës avec tumeur médiastinale comparables à celles que nous avons étudiées plus haut; les signes médiastinaux étaient plus ou moins bruyants suivant les cas; un épanchement pleural hémorragique s'associait parfois au syndrome médiastinal; dans les observations les moins anciennes (Webster, Scherf), l'examen radiologique du thorax préci-

sait le volume de la tumeur. L'hématogramme était presque toujours d'emblée à formule leucémique, encore que Paltauf ait déjà en 1912 signalé son altération tardive.

Seules, les observations récentes signalent expressément la présence dans le sang d'éléments leucocytaires présentant cette morphologie particulière que nous avons décrite plus haut et qui les éloigne des leucoblastes typiques pour les rapprocher des cellules tumorales sarcomateuses.

Deux remarques s'imposent d'ailleurs aussitôt. Tout d'abord, ces observations ne forment pas un groupe cliniquement homogène. Si l'observation d'Aubertin et Lereboullet comprend typiquement deux stades évolutifs, préleucémique et leucémique, bien tranchés, celle de Gérard-Lefebvre signale déjà à un stade précoce, où la clinique est muette il est vrai en dehors du syndrome médiastinal, la présence dans le sang d'éléments mononucléés à caractère leucosarcomateux. Surtout dans celle de de Jong et Louet, le stade préleucémique fait totalement défaut et la tumeur du médiastin, restée d'une latence clinique absolue, fut une découverte d'autopsie; l'évolution fut, en un mois, chez une jeune fille de 17 ans, celle d'une leucémie aiguë banale; mais la présence dans le sang, d'une part, de grandes cellules atypiques à protoplasma clair et à noyau encoché, la structure franchement atypique et sarcomateuse de la tumeur médiastinale avec métastases ovariennes d'autre part, permettaient de porter légitimement le diagnostic de leuco-sarcomatose médiastinale.

Notre seconde remarque sera la suivante : On ne peut certes nier l'étroite parenté anatomo-clinique qui unit par ailleurs la leuco-sarcomatose médiastinale, ainsi définie, et les leucémies aiguës à tumeur médiastinale, étudiées dans le chapitre précédent. Cliniquement, l'évolution est très comparable. Anatomiquement, la tumeur peut être dans le second cas comme elle l'est dans le premier, de structure franchement lymphosarcomateuse. Seule, en définitive, la présence ou l'absence dans le sang de cellules « leuco-

sarcomateuses » séparerait les deux ordres de faits. A vrai dire, ces cellules leuco-sarcomoteuses, avec leur noyau encoché, réniforme ou étranglé, rappellent davantage, comme y insistent déjà Aubertin, de Jong et Louet, la cellule de Rieder qu'une vraie cellule lymphosarcomateuse, au noyau souvent multiple, bourgeonnant, plus ou moins monstrueux, fréquemment mitotique; tous les intermédiaires se voient entre elles et les cellules-souches typiques auxquelles elles sont mêlées, et il serait peut-être plus logique de les faire dériver de celles-ci que des cellules tumorales avec lesquelles elles ne présentent qu'une similitude relative. Par ailleurs, des altérations nucléaires identiques, quoique plus discrètes, ont pu être observées au cours des leucémies aiguës les plus classiques sans tumeur, et leur présence dans quelques cellules-souches, chez le malade de notre observation personnelle, a été expressément signalée par nous sans qu'il nous ait paru légitime de parler plutôt de leuco-sarcomatose que de leucémie à tumeur. En fait, toute une série de faits intermédiaires doivent pouvoir s'observer entre l'hématogramme de la leuco-sarcomatose vraie, riche en grands mononucléaires atypiques aux dysmorphies nucléaires multiples et celui de la leucémie aiguë à tumeur, où les cellules-souches conservent toutes une morphologie classique. Leuco-sarcomatose et leucémie à tumeur, tout en gardant leur personnalité hématologique, doivent donc être très étroitement unies dans une étude commune.

*
* *

Certains travaux étrangers récents envisagent, il est vrai, la leuco-sarcomatose d'une manière plus compréhensive et la considèrent comme représentant essentiellement l'association d'un sarcome lymphatique et d'une leucémie aiguë, quelles que soient par ailleurs les particularités hématologiques de cette dernière. Il n'y aurait plus, dès lors, aucune différence appréciable entre la leuco-sarcomatose ainsi com-

prise et les leucémies à tumeur, tumeur médiastinale entre autres. L'appellation de leuco-sarcomatose peut être ainsi étendue à ces dernières dans la mesure où la preuve anatomique de la structure histologique maligne, lymphosarcomateuse, de la tumeur peut être apportée, dans la mesure peut-être aussi où le développement de la tumeur a inauguré et dominé au moins un temps l'évolution clinique.

C'est ainsi que Flashman et Léopold (1929) à l'occasion d'un cas personnel de leucosarcomatose abdominale, considèrent comme le substrat anatomique de la maladie de Sternberg un dualité remarquable des lésions : d'une part une tumeur principale, le plus souvent médiastinale, de structure lymphosarcomateuse avec noyaux métastatiques surtout viscéraux et parfois ganglionnaires; d'autre part une infiltration diffuse, intéressant à la fois les viscères et les organes hématopoïétiques, de structure leucémique, et aboutissant à un envahissement plus ou moins rapide du sang par les cellules-souches; la présence parmi ces dernières d'éléments atypiques constitue un caractère contingent et sans intérêt nosologique.

Entre ces deux conceptions de la leuco-sarcomatose, il nous paraît difficile de faire un choix. La première, que nous nous avons implicitement adoptée parce qu'elle est conforme à celle de la plupart des auteurs français, n'est-elle pas au fond trop restrictive et ne repose-t-elle pas sur une base histologique un peu fragile ? La seconde est sans doute plus proche de la pensée de Sternberg et des créateurs de la « leuco-sarcomatose ».

CONCLUSIONS

I. — La leucémie aiguë s'accompagne parfois, chez l'enfant en particulier, du développement d'une tumeur médiastinale, sans qu'il soit possible d'établir entre les deux accidents un rapport précis d'antériorité.

II. — L'origine de cette tumeur est variable; elle est tantôt développée aux dépens du thymus; elle est tantôt, et plus rarement sans doute, d'origine ganglionnaire.

III. — Sa structure histologique est tantôt celle d'une infiltration leucosique typique et son développement paraît seulement en rapport avec une extensivité locale inhabituelle du processus leucosique.

Tantôt, au contraire, sa structure est celle d'un sarcome lymphatique, nettement distincte de celle de l'infiltration leucosique diffuse qui lui est par ailleurs associée; elle peut alors donner naissance à des métastases viscérales nodulaires. Cette association, rare, mais avérée, chez un même sujet, de leucémie aiguë et de lymphosarcome, constitue un argument décisif en faveur de la théorie tumorale des leucémies, aux côtés de ceux qui sont déjà fournis par l'étude des leucémies expérimentales.

IV. — Cette tumeur médiastinale est souvent cliniquement latente, simple découverte d'examen radiologique systématique ou de nécropsie; elle est alors toujours constituée par une hyperthophie simple du thymus, de volume plus ou moins considérable.

V. — D'intérêt clinique très supérieur sont les cas où elle donne naissance à un syndrome de compression médiastinale plus ou moins riche qui inaugure et domine au moins un temps le tableau clinique; nous avons réuni et résumé une dizaine d'observations de ce type recueillies dans la littérature médicale de langue française de ces dernières années; nous leur avons joint une observation détaillée encore inédite, provenant du service de Clinique médicale infantile (Prof. Fontan).

Une classification satisfaisante de ces observations peut être envisagée, suivant que le syndrome leucémique, associé aux signes médiastinaux, est complet, cliniquement très fruste et réduit à son expression hématologique classique, ou même dissimulé (crypto-leucémique) et nécessitant l'établissement du myélogramme pour être reconnu.

VI. — L'appellation de leuco-sarcomatose, plus précisément de leuco-sarcomatose médiastinale, peut être, suivant les auteurs, étendue à l'ensemble des observations associant leucémie aiguë et tumeur du médiastin de nature lymphosarcomateuse, ou limitée au contraire au petit nombre de ces observations où apparaissent plus ou moins vite dans la moelle osseuse et le sang circulant des éléments mononucléés atypiques, voisins sans doute des leucoblastes, mais s'en différenciant franchement par divers détails morphologiques et pouvant être rapprochés, d'autre part, des cellules tumorales lymphosarcomateuses.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :
Le Président,
FONTAN.

Vu : Le Doyen,
R. DUPÉRIÉ.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 11 décembre 1946.
Le Recteur de l'Académie,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

ROCAZ. — Lymphocytémie aiguë avec hypertrophie du thymus chez un enfant de 4 ans. *Rev. mens. des mal. de l'enfance*, 25 mai 1902.

LOEDERICH, DEBRÉ et GASTINEL. — Etude d'un cas de leucémie aiguë. *Arch. des mal. du cœur*, 1912, p. 497.

NOBÉCOURT, SEVESTRE et DUHEM. — Disparition rapide, à la suite d'une séance de radiothérapie, de phénomènes graves de compression des voies respiratoires et de compression veineuse, causés par une volumineuse tuméfaction du médiastin supérieur, premier symptôme d'une leucémie mie aiguë. Soc. de péd., 21 oct. 1919.

DE JONG et LOUET. — La leuco-sarcomatose, d'après un cas de leucémie aiguë avec volumineux lymphocytome atypique latent du médiastin. *Arch. mal. du cœur*, juin 1924, p. 321.

LOUET. — La leuco-sarcomatose. Thèse Paris, 1925.

BOIDIN, WORMS et DAVOIGNEAU. — Lymphomatose typique subleucémique à évolution maligne. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1928, p. 1330.

DE LAVERGNE, ABEL et DEBENEDETTI. — Tumeur du médiastin antérieur à type clinique de leucémie aiguë. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1930, p. 169.

EMILE-WEIL (P.), ISCH-WALL et BERTRAND. — Leucémie aiguë avec tumeur mère médiastinale. *Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1930, p. 287.

DEBRÉ, LAMY et BUSSON. — Un cas de leucémie lymphatique à forme splénique chez un enfant de 15 ans. Soc. méd. des hôp. de Paris, 1er mai 1931.

Emile-Weil (P.) et Isch-Wall. — Les leucémies à tumeurs. *Le Sang*, 1931, p. 513.

Laubry, Marchal et Mallet. — Tumeur médiastinale pseudo-kystique; leucémie aiguë terminale. *Le Sang*, 1932, p. 899.

Huber, Cayla et Angelesco. — Leucémie aiguë avec hypertrophie du thymus chez un enfant de 8 ans. Soc. de péd., 21 févr. 1933.

Marchal, Brun et Grupper. — Hypertrophie du thymus. Leucémie monocytaire aiguë. *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1934, p. 1715.

Poinso et Carcassone. — Syndrome médiastinal et localisations anormales au début d'une leucémie aiguë. *Le Sang*, 1937, p. 62.

Chevallier (P.), Blechmann, Lévy et Montlaur. — Leucose tumorale aiguë particulière. *Le Sang*, 1937, p. 208.

Aubertin. — La leuco-sarcomatose. *Encyclop. méd.-chir. : Sang*, 1937.

Popoff. — L'hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë de l'enfant. Thèse Lille, 1937.

Gérard-Lefebvre et Christiaens. — Enorme hypertrophie thymique au cours d'une leucémie. *Echo médical du Nord*, 1937, p. 498-504.

Pierret, Christiaens et Popoff. — L'hypertrophie du thymus au cours de la leucémie aiguë de l'enfant. *Arch. de méd. des enfants*, 1939, p. 5.

Picard (R.), Perrin et Horveno. — Sarcomatose cervico-médiastinale avec leucémie aiguë. *Bull. de la Soc. méd. des hôp., de Paris*, 1939, p. 923.

Huguenin, Delarue (J.) et Saracino. — Lymphosarcomes et cryptoleucémies. *Gaz. méd. de France*, sept. 1941, p. 531.

Verger et Mouliès. — Leucémie aiguë à tendance lymphoïde et syndrome médiastino-pleural. *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1943, p. 94.

Lefebvre (G.). — Leucô-sarcomatose avec longue phase tumorale préleucémique. *Soc. de péd.*, 9 juill. 1946.

VERGER (P.). — Leucémie aiguë et tumeur du médiastin. *Gaz. méd. de France*, juill. 1946, p. 375.

DEBRÉ, LAMY et THIEFFRY. — Sur la leucose aiguë de l'enfance. *Arch. de péd.*, t. III, n° 2, 1946.

FONTAN, VERGER et JOURDAIN (Mlle). — Tumeur du médiastin du type de lymphosarcome, seule expression clinique d'une leucémie aiguë. *Journ. de méd. de Bordeaux*, sept. 1946, n^{os} 17-18.

GRENET. — Les tumeurs du médiastin chez l'enfant. Confér. clin. de méd. infant., 4^{e} série.

Dépôt légal effectué en 1947 (1er trimestre).

24154. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946